

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 février 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/10417 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61K 9/20, 9/00, 9/50

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02223

(22) Date de dépôt international: 2 août 2000 (02.08.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/10285 6 août 1999 (06.08.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
GALENIX DEVELOPPEMENT [FR/FR]; Europarc, 14  
Rue Gustave Hertz, F-33600 Pessac (FR).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*): BESSE,  
Jérôme [FR/FR]; Chemin des Vins, Barbat, F-33480  
Listrac Medoc (FR).

(74) Mandataires: CATHERINE, Alain etc.; Cabinet Harlé &  
Philip, 7 Rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: FLOATING PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AN ACTIVE PHASE AND A NON-ACTIVE PHASE

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE FLOTTANTE COMPRENANT UNE PHASE ACTIVE ET UNE PHASE NON ACTIVE

(57) Abstract: The invention concerns a floating pharmaceutical composition consisting of at least a first phase comprising at least a high dose active principle combined with one or several carriers and at least a second phase comprising at least a gas-generating system. The invention also concerns tablets comprising such a pharmaceutical composition and a method for preparing such tablets.

WO 01/10417 A1

(57) Abrégé: La présente invention est relative à une composition pharmaceutique flottante constituée d'au moins une première phase comprenant au moins un principe actif fortement dosé en association avec un ou plusieurs excipients et d'au moins une seconde phase comprenant au moins un système génératrice d'un gaz. L'invention concerne aussi des comprimés comprenant une telle composition pharmaceutique ainsi qu'un procédé de préparation de tels comprimés.

« Composition pharmaceutique flottante comprenant une  
phase active et une phase non active »

5 La présente invention est relative à une composition pharmaceutique flottante constituée d'au moins une première phase comprenant au moins un principe actif très fortement dosé en association avec un ou plusieurs excipients et d'au moins une seconde phase comprenant au moins un système générateur d'un gaz.

10 L'invention concerne aussi des comprimés comprenant une telle composition pharmaceutique ainsi qu'un procédé de préparation de tels comprimés.

Diverses compositions pharmaceutiques formulées sous la forme de comprimés flottants sont connues dans l'état de la technique.

15 Par exemple, des comprimés flottants ont été obtenus en agissant sur la densité de la composition totale, par exemple en faisant varier les rapports pondéraux entre différents polymères excipients tels que la carboxyméthylcellulose, l'éthylcellulose, la povidone réticulée, ou encore le chitosan, composé bien connu pour sa faible densité et pour ses propriétés muco-adhésives.

20 Une autre solution technique a consisté à utiliser, parmi les excipients, une matière minérale poreuse telle que le silicate de calcium, dans laquelle de l'air a été emprisonné dans les pores, les comprimés étant alors recouverts d'un polymère tel que l'hydroxypropylcellulose ou 25 encore l'éthylcellulose destiné à retenir l'air au sein de la matrice minérale poreuse.

On a également eu recours dans l'état de la technique à des capsules de gélatine remplies d'un gaz inerte ou encore remplies d'une substance contenant des bulles de gaz inerte.

30 Une autre solution technique a consisté à mettre en oeuvre des microsphères de résine de polycarbonate creux chargé avec le principe actif ou encore des microsphères creuses contenant le principe actif en présence d'Eudragit-S, qui sont des sphères parfaites de 500 à 1000 µm de diamètre capables de flotter plus de douze heures dans un milieu acide dans une solution de Tween-20 à 0,02%.

Une autre stratégie a consisté à obtenir une diminution de la densité du comprimé au moment de l'emploi, par l'incorporation dans la composition pharmaceutique de composés capables de libérer un gaz qui reste, au moins en partie, emprisonné au sein de ce comprimé et qui 5 va ainsi lui permettre de flotter à la surface du suc gastrique, dans l'estomac.

La demande PCT n°WO 98/47.506 décrit une composition pharmaceutique à résidence gastrique comprenant un principe actif de la famille des benzamides en association avec un polymère hydrophile ou 10 une matrice minérale poreuse et un système générateur de dioxyde de carbone. Une telle composition pharmaceutique peut convenir pour de faibles doses de principe actif, en particulier lorsque la dose de principe actif dans le comprimé ne dépasse pas 500 mg, comme c'est le cas en général pour les benzamides. En revanche, il a été observé pour de 15 telles compositions une modification du profil de dissolution du principe actif, par rapport à des compositions pharmaceutiques conventionnelles ne contenant pas de système générateur de gaz.

De plus, le fait que le système générateur de gaz et le principe actif soient sous la forme d'un mélange intime est de nature à favoriser 20 les interactions entre le principe actif et les autres ingrédients de la composition pharmaceutique, ce qui peut entraîner une altération chimique, au moins partielle, du principe actif et en conséquence une diminution significative de l'efficacité thérapeutique de la composition ainsi que des problèmes de conservation à long terme.

25 ICHIKAWA et al. (1991, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol.80, n°11, pages 1062-1066) ont décrit un comprimé flottant constitué d'un noyau contenant une composition pharmaceutique à libération prolongée recouvert d'une première couche comprenant un couple effervescent, cette première couche étant elle-même recouverte d'une 30 pellicule de polymère capable de retenir un gaz. L'eau ou le suc gastrique pénètre à travers la pellicule de polymère externe et entre en contact avec le couple effervescent qui génère alors le dioxyde de carbone . En se libérant au sein du comprimé, le dioxyde de carbone va gonfler le comprimé sous la forme d'un « micro-ballon » capable de 35 flotter dans l'estomac. Un tel comprimé a le désavantage d'être difficile à

industrialiser et est en outre onéreux à fabriquer. De plus, le pelliculage de la couche de couple effervescent par le polymère nécessite l'utilisation de solvants autres que l'eau, tels que l'éthanol, le dichlorométhane ou encore l'acétone, afin d'éviter que le couple effervescent ne réagisse au moment de la fabrication.

Outre le coût, l'emploi de solvants organiques pose le problème de leur élimination dans les étapes finales de fabrication du comprimé, de manière à satisfaire aux contraintes administratives croissantes préalables à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique.

La présente invention remédie aux nombreux inconvénients identifiés ci-dessus des compositions flottantes de l'état de la technique et fournit une nouvelle composition pharmaceutique comprenant au moins une phase active et une phase non active.

Ainsi, un premier objet de l'invention consiste en une composition pharmaceutique flottante constituée d'au moins :

- a) une première phase, dite active, comprenant au moins un principe actif en association avec un ou plusieurs excipients;
- b) une seconde phase, dite non active, comprenant au moins un système générateur d'un gaz et au moins un polymère hydrophile ou un composé minéral poreux,  
la phase active comprenant une quantité de principe(s) actif(s) d'au moins 80%, préférentiellement d'au moins 85%, et de manière tout à fait préférée d'au moins 90% en poids de la phase active.

Selon un premier aspect, la phase active et la phase non active ont une surface commune de contact.

Selon un second aspect, la phase active et la phase non active sont séparées par une couche de polymère.

Dans tous les cas, la phase active et la phase inactive sont comprises dans une structure unique, par exemple celle d'un comprimé.

Dans un mode de réalisation préféré la phase non active est en contact direct avec le milieu extérieur, par exemple le suc gastrique.

Plus précisément, dans le cas où la composition pharmaceutique est formulée sous la forme de comprimés, la phase

active et la phase non active sont solidarisées entre elles par compression, selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

La nature de la phase non active de la composition pharmaceutique selon l'invention doit être telle qu'elle permet la rétention 5 des bulles de gaz produites par le système générateur de gaz inclus dans cette dernière, pendant un temps suffisant pour permettre la flottaison de ladite composition pharmaceutique à l'interface liquide/air, lors du passage dans le tractus gastro-intestinal.

C'est la raison pour laquelle la seconde phase non active peut 10 être formée soit d'un micro-réseau de polymère(s) hydrophile(s) ou encore d'un composé minéral poreux.

Le système générateur d'un gaz est rendu nécessaire pour diminuer la forte densité de la composition pharmaceutique de l'invention, cette forte densité résultant de forte proportion en principe(s) actif(s) dans la phase active de la composition. 15

De plus, le système générateur d'un gaz permet la libération rapide du gaz, dès la mise en contact de ce système avec le milieu aqueux gastrique ou post-gastrique, provoquant rapidement une diminution de densité de la composition pharmaceutique avec une 20 vitesse de réaction bien supérieure à celle qui serait observée avec des polymères gonflants. L'utilisation de polymères gonflants ne permet donc pas de résoudre le problème technique de l'invention, car leur vitesse de gonflement n'est pas suffisante et ne permettrait pas de réduire suffisamment la densité d'une composition pharmaceutique fortement dosée en principe(s) actif(s) de l'invention. 25

En outre, dans un mode de réalisation préféré, au moins l'une des surfaces de la phase non active est directement en contact avec le milieu extérieur. Cela signifie que la phase non active n'est revêtue d'aucun pelliculage empêchant tout contact avec le milieu extérieur.

30 Selon un premier mode de réalisation, le polymère hydrophile de la phase non active est choisi parmi des substances polysaccharidiques, les substances apparentées, et les substances protéiques.

Avantageusement, les substances saccharidiques et les 35 substances apparentées sont choisies parmi les galactomannanes et

ses dérivés, l'amidon et ses dérivés, la gomme arabique, la gomme adragante, les pectines et ses dérivés, les alginates, la cellulose et ses dérivés, les dextrans de haut poids moléculaire, ou encore le xanthane et ses dérivés.

5 Parmi ces différentes substances, plusieurs produits commerciaux peuvent être mis en oeuvre comme par exemple METOLOSE® 90 SH 4000 SR (hypromellose ou KLUCEL® HXF (hydroxypropylcellulose).

10 De manière préférée, les substances protéiques sont choisies parmi la gélatine et ses produits dérivés purifiés.

Selon un autre aspect, le polymère de la phase non active est choisi parmi les poloxamères, les polyéthylèneglycol de haut poids moléculaire (supérieur à 6000 kDa) ou encore les polymères des acides acryliques ou méthacryliques et leurs dérivés.

15 De manière préférée, le polymère ou le mélange de polymères constitutif de la phase non active forme un « gel » au contact d'un milieu aqueux. Il y a une hydratation progressive des particules de polymère avec un léger gonflement de celles-ci, qui se dissolvent ensuite pour former un « gel ». Le gel gonfle du fait du déplacement de l'eau du milieu 20 aqueux dans la phase non active du comprimé.

Selon encore un autre mode de réalisation de la phase non active d'une composition pharmaceutique selon l'invention, cette phase non active comprend un composé minéral poreux choisi parmi les silices et leurs dérivés.

25 Avantageusement, on utilise une matrice à base de silicate ou de fluorure de calcium.

La phase non active de la composition pharmaceutique selon l'invention comprend en outre un moyen destiné à diminuer la densité de cette dernière au moment de son administration chez l'homme ou 30 l'animal, ce moyen étant constitué d'un système générateur d'un gaz, tel qu'un système générateur de dioxyde de carbone.

Un système générateur de dioxyde de carbone préférentiellement utilisé au sein de la phase non active d'une composition pharmaceutique selon l'invention comprend un carbonate

de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore un bicarbonate de métal alcalin.

Comme carbonate de métal alcalin, on préférera le carbonate de calcium.

5 Avantageusement, le bicarbonate de métal alcalin est le bicarbonate de sodium ou le bicarbonate de potassium.

Un système générateur de dioxyde de carbone, d'un type tel que défini ci-dessus, ne produit de dioxyde de carbone que lorsqu'il se retrouve en contact avec un milieu aqueux acide, tel que le suc gastrique 10 présent dans la cavité stomachale. Il s'agit d'un système générateur de dioxyde de carbone dit « pH dépendant ».

Selon un autre mode de réalisation, la phase non active de la composition pharmaceutique selon l'invention peut contenir un système 15 générateur de gaz, en particulier de dioxyde de carbone, dit « pH indépendant ».

Dans ce mode de réalisation particulier, un système générateur de dioxyde de carbone comprend, en mélange intime, un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore un bicarbonate de métal alcalin, tel que défini ci-dessus, en association avec un acide choisi 20 parmi les acides mono- et poly-carboxyliques ou encore un sel partiel d'un acide polycarboxylique. Un tel mélange est communément appelé un couple effervescent.

Par sel partiel d'un acide carboxylique, on entend selon 25 l'invention, un composé polycarboxylique dans lequel seule une partie des fonctions carboxyliques du composé acide est associée à des cations.

A titre d'exemple d'acides carboxyliques, on peut citer l'acide citrique, l'acide tartrique et leurs sels partiels tel le citrate monosodique et/ou disodique.

30 Dans le cas d'une utilisation d'un système générateur de dioxyde de carbone pH indépendant, on aura avantageusement recours à un mélange dans lequel le rapport entre le carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou le bicarbonate de métal alcalin, d'une part, et l'acide mono- ou poly-carboxylique, sous forme saline ou non saline,

d'autre part, est approximativement stoechiométrique, selon les usages classiques bien connus de l'homme du métier.

Selon un autre aspect, la phase non active comprend de 10 à 70% en poids de ladite phase du polymère hydrophile ou du composé minéral poreux défini ci-avant.

Selon un mode de réalisation préféré, la phase non active comprend de 5 à 60% en poids de ladite phase du système générateur de gaz, que celui-ci soit pH dépendant ou pH indépendant.

Comme déjà mentionné précédemment, la phase active de la composition pharmaceutique flottante selon l'invention comprend au moins un principe actif en association avec un ou plusieurs excipients.

La constitution de cette phase active peut être de toute nature connue de l'homme du métier. En effet, il a été montré que le profil de dissolution de la phase active au sein d'une composition pharmaceutique flottante selon l'invention, c'est-à-dire en association avec la phase non active, n'était pas significativement modifié par rapport au profil de dilution observé de la phase active seule.

En particulier, la phase active peut contenir un seul principe actif ou au contraire plusieurs principes actifs en association, le ou les principes actifs pouvant être de toute nature.

Toutefois, les propriétés particulières de flottaison de la composition pharmaceutique selon l'invention la rend particulièrement apte à l'utilisation de principes actifs ayant une biodisponibilité faible ou irrégulière, due par exemple à une dissolution lente.

En effet, de tels principes actifs, lorsqu'ils sont inclus dans des compositions conventionnelles, non flottantes, sont libérés pendant un temps restreint dans la cavité de l'estomac, puis transitent rapidement dans le tractus intestinal où la libération dudit principe actif se poursuit.

Ainsi, dans le cas de principes actifs dont les sites cibles sont localisés dans l'estomac ou dans la partie haute de l'intestin grêle, des compositions pharmaceutiques conventionnelles ne permettent pas une biodisponibilité du principe actif suffisante pour saturer ces sites, de nature à permettre une action thérapeutique optimale.

Il est en effet généralement observé qu'un comprimé classique ne réside dans la cavité stomachale que pendant un temps variant de 1 à

3 minutes, au-delà duquel ce comprimé franchit le pylhore et passe alors au niveau de l'intestin grêle et transite tout au long du tractus intestinal jusqu'au colon.

Au contraire, un comprimé selon l'invention flotte au niveau du  
5 suc gastrique dans l'estomac.

Il a été montré in vitro que les comprimés constitués d'une composition pharmaceutique selon l'invention étaient capables de flotter après environ 30 secondes de contact suivant le moment de leur immersion dans un milieu aqueux acide et étaient en outre capables de  
10 flotter pendant environ 10 à 20 heures.

Il en résulte que le principe actif contenu dans la phase active est biologiquement accessible aux sites cibles pendant un temps prolongé, d'une part, et que la totalité de la dose de principe actif contenue initialement dans la phase active peut accéder à ces sites  
15 cibles, d'autre part.

Avantageusement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend un ou plusieurs principes actifs à fenêtre d'absorption à action locale.

En effet, un comprimé d'une composition pharmaceutique selon  
20 l'invention, du fait de sa flottaison, permet la libération du ou des principes actifs contenus dans la phase active en amont ou sur des sites cibles de ces derniers, pendant une longue période de temps, et la saturation des sites cibles pendant un temps bien supérieur aux comprimés non flottants de l'état de la technique. Il est particulièrement  
25 tiré profit de ces caractéristiques de flottaison d'un comprimé de l'invention lorsqu'une libération bimodale est recherchée. La localisation du comprimé en amont des sites cibles rend particulièrement avantageux une libération immédiate d'une forte concentration du ou des principes actifs contenus dans la phase active afin de saturer rapidement  
30 les sites cibles, suivie d'une libération prolongée d'une quantité plus faible du ou des principes actifs afin de maintenir pendant une longue période de temps l'état de saturation des sites cibles.

En outre, une libération de la totalité de la quantité du ou des principes actifs en amont des sites cibles exclut pratiquement, ou à tout  
35 le moins diminue fortement, une déviation des voies métaboliques qui

est observée avec les comprimés non flottants. Avec ces derniers, une quantité significative du ou des principes actifs est libérée en aval des sites cibles, ledit ou lesdits principes actifs étant alors transformés par des voies métaboliques différentes des voies métaboliques ciblées 5 initialement.

Les principes actifs pouvant être inclus dans une composition pharmaceutique selon l'invention sont par exemple le Flutamide ou la Metformine.

En outre, on utilisera avantageusement un ou plusieurs 10 principes actifs capables de s'ioniser principalement dans le tractus gastro-intestinal ainsi que des principes actifs qui, parce qu'ils sont libérés très lentement, ne peuvent saturer les sites enzymatiques cibles lorsqu'ils sont formulés avec des compositions pharmaceutiques conventionnelles.

15 Selon un autre aspect, on utilisera un ou plusieurs principes actifs ayant une action locale au niveau des muqueuses digestives. Appartiennent à cette classe de principes actifs les anti-acides, comme par exemple l'hydroxyde de magnésium, qui sont utilisés sous une forme hautement dosée.

20 Plus généralement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend un ou plusieurs principes actifs choisis parmi les principes actifs suivants:

- antibiotiques: céfalosporines (cefaclor)
- antisécrétaires gastriques: métoclopramide
- 25 • anticonvulsivants: acide valproïque et ses dérivés, carbanazepine,
- antiviraux: nucléosides (acyclovir),
- inhibiteurs calciques: nicardipine et ses dérivés, virapamil
- diurétiques: sulfamides (furosémide)
- 30 • antiarythmiques: dihydroquinidine
- suppléments minéraux : potassium
- antidiabétiques: biguanidine (metformine et ses dérivés),
- anti-inflammatoires: etodolac, kétoprofène, ibuprofène,
- antihormones: antiandrogènes (flutamide)
- 35 • antiparkinsoniens: levodopa/carbipoda

- bétabloquants: acébutolol
- neuroleptiques: butyrophénones (penfluridol), phénothiazines,

Selon l'invention, la phase active est fortement dosée en  
5 principe(s) actif(s).

Préférentiellement, la phase active comprend une quantité de principe actif d'au moins environ 80%, préférentiellement d'au moins 85% et encore plus préférentiellement d'au moins environ 90% en poids de la phase active.

10 Selon ce mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique selon l'invention est en outre caractérisée en ce que la phase active est constituée d'une composition comprenant au moins un principe actif et, à titre d'agents désintégrants, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose fortement substitué et/ou de l'éthylcellulose dans des quantités inférieures à 15% en poids de la phase active et sous une forme permettant d'obtenir un effet désintégrant tout en évitant la formation d'un réseau continu.

15 La constitution d'une phase active telle que définie ci-dessus est décrite en détail dans la demande de brevet français n°97 10 560 déposée le 21 Août 1997, dont le contenu est ici incorporé par référence.

20 L'invention est également relative à un comprimé constitué, au moins en partie, par une composition pharmaceutique flottante telle que définie ci-dessus.

25 De manière générale, un tel comprimé peut consister en un comprimé à double noyau ou encore un comprimé multicouches.

30 Selon un premier aspect, un comprimé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé bicouche constitué d'une première couche de phase active et d'une seconde couche de phase non active.

35 Selon un premier mode de réalisation, la première et la seconde couche ont une surface de contact commune.

Selon un second mode de réalisation, la phase active et la phase non active sont séparées par une couche de polymère.

40 Selon un second aspect, un comprimé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il s'agit d'un comprimé tricouche constitué d'une

couche de phase active placée entre une première et une seconde couche de phase non active.

La phase active peut être séparée de la première et de la seconde phase non active par une pellicule de polymère (pelliculage).

5 Selon un troisième aspect, un comprimé selon l'invention consiste en un comprimé tricouche constitué d'une couche de phase non active placée entre une première et une seconde couche de phase active.

10 Selon un quatrième aspect, un comprimé selon l'invention se présente sous la forme de microgranules.

Selon encore un autre mode de réalisation d'un comprimé selon l'invention, celui-ci est constitué d'un noyau interne de phase active et d'une couche externe de phase non active recouvrant le noyau interne (comprimé double noyau).

15 Dans un tel mode de réalisation, le noyau interne de phase active peut être séparé de la couche externe de phase non active par un pelliculage, de manière à éviter un contact direct entre la phase active et la phase non active et en conséquence une interaction entre les excipients de la phase non active et le ou les principes actifs contenus dans la phase active.

20 Selon encore un autre mode de réalisation, la phase active peut elle-même être constituée d'un noyau interne et d'une phase externe:

a) le noyau interne étant constitué d'une composition comprenant au moins un principe actif et, à titre d'agents désintégrants, 25 de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose fortement substitué et/ou de l'éthylcellulose dans des quantités inférieures à 15% en poids de la phase active et sous une forme permettant d'obtenir un effet désintégrant tout en évitant la formation d'un réseau continu;

b) la phase externe comprenant au moins un composé à fort 30 effet désintégrant et une quantité efficace du ou des principes actifs compris dans le noyau interne.

La phase externe comprend au moins une quantité efficace d'un ou plusieurs principes actifs et au moins un composé à fort effet désintégrant.

Un tel mode de mise en oeuvre de la présente invention est particulièrement avantageux car il permet de libérer rapidement une forte dose de principe actif par dissolution de la phase externe puis de libérer de manière retardée le ou les principes actifs contenus dans le noyau interne.

Une telle forme pharmaceutique sera avantageusement mise en oeuvre par exemple pour les principes actifs anti-acides décrits précédemment ou tout autre principe actif nécessitant une libération multimodale, par exemple bimodale, qui se caractérise par une libération rapide suivie d'une libération lente du principe actif.

Dans ce mode de réalisation particulier d'un comprimé selon l'invention, la phase non active est ajoutée sur la surface externe du double noyau, par exemple par compression.

Dans encore un autre mode de réalisation particulier d'un comprimé selon l'invention, ce comprimé est adapté à la libération du ou des principes actifs à un niveau post-gastrique, par exemple dans le tractus intestinal et dans le jugénum.

Selon un premier aspect, un tel comprimé comprend, en plus de la phase active et de la phase non-active telle que décrite précédemment, un polymère possédant des propriétés muco-adhésives. De manière tout à fait préférée, le polymère possédant des propriétés muco-adhésives recouvre la surface externe de la couche non-active. Ce mode de réalisation particulier d'un comprimé selon l'invention permet d'obtenir des propriétés d'adhésion du comprimé aux muqueuses tout en maintenant un contrôle précis de la libération du ou des principes actifs contenus dans la phase active.

Selon ce mode de réalisation, un tel comprimé adhère aux muqueuses, préférentiellement les muqueuses post-gastriques, du côté externe de la phase non-active tandis que le principe actif est libéré de la phase active qui est directement en contact avec le milieu aqueux extérieur. Dans le cas d'un composé tricouche constitué d'une couche de phase active placée entre une première et une seconde couche de phase non active, chacune des surfaces externes des deux couches de phase inactive est recouverte d'un polymère possédant des propriétés muco-adhésives.

Selon ce mode de réalisation particulier d'un comprimé selon l'invention, on obtient une libération du ou des principes actifs par érosion et diffusion de la couche active, sans érosion simultanée de la couche non active recouverte d'un polymère qui adhère aux muqueuses.

5 Lorsque le comprimé se présente sous la forme de micro-granules, chacun des micro-granules est alors recouvert d'un polymère possédant des propriétés muco-adhésives.

10 Préférentiellement, le polymère possédant des propriétés muco-adhésives est choisi parmi les celluloses et leurs dérivés, le carboré (carbopol) et ses dérivés, la povidone et ses dérivés ou encore le polyvinylacétate (PVA) et ses dérivés.

15 Selon un second aspect, un comprimé selon l'invention peut être rendu gastro-résistant, lorsque le ou les principes actifs contenus dans la phase active doivent être libérés en aval de l'estomac, au niveau post-gastrique comme par exemple au niveau de l'intestin ou du jugénum.

20 Selon cet aspect particulier d'un comprimé selon l'invention, le comprimé est enrobé d'une couche d'un polymère gastro-résistant capable de se solubiliser à un pH supérieur au pH de l'estomac, c'est-à-dire à un pH supérieur à 4, et de manière tout à fait préférée à un pH supérieur à 2.

Lorsque le comprimé se présente sous la forme de microgranules, chacun des microgranules est enrobé d'une couche d'un polymère gastro-résistant.

25 Préférentiellement, le polymère gastro-résistant est choisi parmi l'acétate phthalate de cellulose, le phthalate d'hydropropylméthylcellulose (encore appelé phthalate d'hypromellose) ou encore un copolymère de l'acide méthacrylique.

30 Dans un mode de réalisation tout à fait préféré d'un comprimé gastro-résistant selon l'invention, un tel comprimé comprendra, en combinaison, à la fois un polymère possédant des propriétés muco-adhésives et un polymère gastro-résistant, conformément au mode de réalisation décrit ci-dessus.

35 Un comprimé gastro-résistant selon l'invention est particulièrement adapté à la libération de principes actifs à fenêtre de

libération qui sont sensibles à un pH acide et qui peuvent en conséquence être dégradés par le pH acide du suc gastrique.

Un comprimé gastro-résistant selon l'invention est aussi particulièrement adapté lorsque la libération d'un principe actif dont les sites cibles sont localisés au niveau de l'intestin est recherchée.

Selon encore un autre aspect, un comprimé gastro-résistant selon l'invention est particulièrement avantageux dans tous les cas où la libération du ou des principes actifs est recherchée au niveau post-gastrique.

Un comprimé gastro-résistant selon l'invention comprendra de préférence un ou plusieurs principes actifs choisis parmi les principes actifs suivants:

- Acyclovir et ses sels
- Ranitidine et ses sels
- Alfusozine et ses sels
- Metformine et ses sels
- Nicardipine et ses sels
- Antibiotiques et plus particulièrement les β-lactamines et notamment le CEFACLOR et ses sels ou encore Ciprofloxacine,
- Hormones et plus particulièrement les oestrogènes et progestatifs tels que par exemple l'oestradiol et la progesterone;
- Méthyldopa et ses sels
- Levodopa,
- Inosine
- Verapamil
- Nifedipine
- Tribavidine
- Zidovudine
- Ketanserine
- Loperamid
- Cimetidine
- Misoprostol
- Omeprazol

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation d'un comprimé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'au moins une couche de phase active et au moins une couche de phase non active sont mises en contact puis solidarisées entre elles par compression.

5 Selon encore un autre aspect, la phase active peut être constituée de microgranules contenant une association du ou des principes actifs avec les excipients. Le comprimé correspondant est alors constitué d'un noyau de phase active comprenant lesdits microgranules entourée d'une couche externe constituée de la phase non active. Le  
10 cas échéant, le noyau interne de phase active et la couche externe de phase non active sont séparés par une pellicule de polymère, selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

Un comprimé gastro-résistant selon l'invention est fabriqué préférentiellement par des techniques mettant en oeuvre un lit d'air fluidisé, une turbine de pelliculage ou encore une technique de Mélange-  
15 Granulation-Séchage (MGS), bien connues de l'homme du métier.

De manière générale, l'homme du métier peut déterminer, pour chaque principe actif, les quantités adéquates d'excipients, en particulier en utilisant les tests de dissolution décrits dans la « Pharmacopée  
20 Européenne » (1997, Méthode de Pharmacotechnie, pages 127 à 130). Ces tests sont réalisés en disposant la forme pharmaceutique contenant le principe actif dans un appareil à palettes, à panier, ou à flux continu, et en observant les cinétiques de libération du principe actif.

25 L'homme du métier peut ainsi déterminer de manière simple et fiable les rapports principe(s) actif(s)/excipient(s) et moduler la libération (immédiate ou prolongée) en fonction des besoins thérapeutiques.

L'invention est en outre illustrée, sans pour autant être limitée, par les figures et les exemples suivants:

30 La figure 1 illustre plusieurs modes de réalisation d'un comprimé flottant selon l'invention:

A : comprimé constitué d'un noyau interne de phase active et d'une couche externe de phase non active.

35 B : comprimé tricouche constitué d'une couche de phase active localisée entre deux couches de phase non active.

C : comprimé bicouche constitué d'une couche de phase active et d'une couche de phase non active.

5 La figure 2 illustre les résultats comparatifs de profil de dissolution d'un comprimé flottant bicouche selon l'invention, et d'un comprimé constitué uniquement d'une couche de phase active.

En abscisse, pourcentage du principe actif Metformine libellé.

10 En ordonnées, temps écoulé après contact des comprimés avec un milieu aqueux.

- Les carrés représentent les résultats obtenus avec la phase active du comprimé décrit à l'exemple 1.
- Les losanges représentent les résultats obtenus avec le comprimé de l'exemple 1.

#### EXEMPLE 1-

#### Comprimé à libération programmée contenant du chlorhydrate de metformine.

20

Nom des composants	Quantité (en %)
--------------------	-----------------

##### Couche active

• Metformine HCl	51,33
• Carbomère (Carbopol®974)	3,02
• Hydroxypropylcellulose fortement substitué (Klucel® HXF)	4,53
• Stéarate de magnésium	0,06

##### Couche non active

• Hydroxypropylméthylcellulose (Metolose® 90SH4000SR)	24,64
• Citrate monosodique anhydre	9,20
• Bicarbonate de sodium (13/50)	7,23

Composition présentée sous forme de comprimés tricouches ou bicouches.

35 Mode de préparation:

a) Couche active: granulation par voie humide.

• Dans un mélangeur granulateur de type ROTOLAB® ou équivalent, introduire le chlorhydrate de metformine et le CARBOPOL®.

• Mélanger à l'aide de la tripale pendant 3 minutes.

5 • Débuter l'opération de mouillage en incorporant de l'eau purifiée comme solution de mouillage.

• Granuler l'ensemble jusqu'à obtention d'un grain de qualité satisfaisante.

• Sécher le grain

10 • Calibrer le grain sur granulateur oscillant ERWEKA AR 401 ou équivalent.

• Mélanger au grain calibré l'hydroxypropylcellulose puis le stéarate de magnésium dans un mélangeur adapté.

15 b) Couche non active.

• Un mélange homogène est réalisé entre les différents composants de cette couche.

Les deux compositions a) et b) ainsi préparées servent à 20 alimenter la machine à comprimer équipée de poinçons de format 13,5R17.

Les comprimés issus de cette fabrication sont soit des bicouches ou soit des tricouches de masse moyenne 974 mg par unité.

25 **EXEMPLE 2:**

**Comprimé à libération programmée contenant du flutamide.**

<u>Nom des composants</u>	<u>Quantité (en %)</u>
---------------------------	------------------------

Couche active

• Flutamide	70,00
-------------	-------

30 • Povidone K90F 2,00

• Hydroxypropylméthylcellulose 1,00

(Metolose® 90SH4000SR) 6,25

• Stéarate de magnésium 0,25

35 Couche non active

• Hydroxypropylméthylcellulose (Metolose® 90SH100000SR)	20
• Bicarbonate de potassium	6,75

5 Dans ce cas, la couche active est fabriquée par un procédé de granulation humide et comprimée sur un poinçon de diamètre 12 mm.

La couche non active sert à alimenter une machine à comprimer en vu de la fabrication de comprimés double noyau.

10 **EXEMPLE 3:**

**Etude du profil de dissolution d'une composition pharmaceutique selon l'invention comparée au profil de dissolution de composition pharmaceutique conventionnelle.**

15 Les profils de dissolution de deux compositions pharmaceutiques ont été étudiés, respectivement pour :

- un comprimé d'une composition pharmaceutique selon l'invention, conforme à l'exemple 1;
- 20 - un comprimé contenant uniquement la phase active d'une composition pharmaceutique conforme à l'exemple 1.

Les comprimés de chacune des compositions pharmaceutiques ci-dessus ont été immersés dans un milieu tampon ajusté à pH 6,8 dans un dispositif d'analyse de dissolution classique à pales, la vitesse des pales étant fixée à 100 tours/minute et le volume du milieu étant de 1000 ml, à une température de 37°C.

30 Les comprimés testés sont des comprimés obtenus selon un format de compression de 13,5 R17 . Lors du test, les comprimés sont « lestés », c'est-à-dire placés dans un panier de type JAGO, lui-même déposé au fond de la cuve de dissolution.

Les résultats sont reportés à la figure 2.

Comme on peut le voir, les profils de dissolution du principe actif chlorhydrate de metformine sont identiques pour les deux comprimés testés.

Ces résultats montrent que l'adjonction de la phase non active constitutive d'un comprimé selon l'invention est sans effet observable sur le profil de dissolution du principe contenu dans la phase active.

5 **EXEMPLE 4:**

**Etude de la durée et de flottaison d'un comprimé constitué d'une composition pharmaceutique selon l'invention.**

Le comprimé testé est un comprimé tricouche tel que décrit à la 10 figure 1B, préparé essentiellement comme décrit à l'exemple 1.

La couche de phase active est comprimée entre deux couches de phase non active de même composition.

La phase non active comprend un rapport citrate monosodique/bicarbonate de sodium égal à 65/35. La résistance à la 15 rupture des comprimés est d'environ 390 Newtons.

Les comprimés ont été immergés dans respectivement :

- 100 ml d'eau R conforme à la section « Réactifs » de la Pharmacopée, à la température de 37°C
- 100 ml d'HCl à 0,1N à 37°C.

Dans l'eau R à 37°C, le temps de latence avant flottaison des comprimés est de 47 ». Ce temps de latence est de 29 secondes dans 20 100 ml d'HCl à 0,1N.

Dans les deux milieux aqueux, les comprimés flottent après plus de 16 heures.

### REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique flottante caractérisée en ce qu'elle est constituée d'au moins :
  - 5 a) une première phase, dite active, comprenant au moins un principe actif en association avec un ou plusieurs excipients ;
  - b) une seconde phase, dite non active, comprenant au moins un système générateur d'un gaz et au moins un polymère hydrophile ou un composé minéral poreux,
- 10 la phase active comprenant une quantité de principe(s) actif(s) d'au moins 80%, préférentiellement d'au moins 85%, et encore plus préférentiellement d'au moins environ 90% en poids de la phase active.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère hydrophile de la phase non active est choisi parmi les substances polysaccharidiques et les substances apparentées, et les substances protéiques.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les substances polysaccharidiques et les substances apparentées sont choisies parmi les galactomannanes et ses dérivés, l'amidon et ses dérivés, la gomme arabique, la gomme adragante, les pectines et ses dérivés, les alginates, la cellulose et ses dérivés, les dextrans de haut poids moléculaire, ou encore le xanthane et ses dérivés.
- 25 4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les substances protéiques sont choisies parmi la gélatine et ses produits dérivés purifiés.
- 30 5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère hydrophile de la phase non active est choisi parmi les poloxamères, les polyéthylène glycols de haut poids moléculaire ou encore les polymères des acides acryliques ou méthacryliques et leurs dérivés.

6. Composition selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé minéral poreux de la phase non active est choisi parmi les silices et leurs dérivés, tels que les matrices à base de silicate ou de fluorure de calcium.

5

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le système générateur de gaz de la phase inactive est un système générateur de dioxyde de carbone.

10

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un système générateur de dioxyde de carbone comprenant un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, tel que le carbonate de calcium ou encore un bicarbonate de métal alcalin, tel que le bicarbonate de sodium ou le bicarbonate de potassium.

15

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou ledit bicarbonate est en association avec un acide choisi parmi les acides mono- et polycarboxyliques ou un sel partiel d'un acide polycarboxylique..

20

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la phase non active comprend de 10 à 70% en poids de ladite phase d'un polymère hydrophile ou d'un composé minéral poreux.

25

11. Composition selon l'une des revendication 1 à 10, caractérisée en ce que la phase non active comprend de 5 à 60% en poids de ladite phase d'un système générateur de gaz.

30

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la phase active est constituée d'une composition comprenant au moins un principe actif et, à titre d'agents désintégrants, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose fortement substituée et/ou de l'éthylcellulose dans des quantités inférieures à 15%

en poids de la phase active et sous une forme permettant d'obtenir un effet désintégrant tout en évitant la formation d'un réseau continu.

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 12,  
5 caractérisée en ce que la phase active comprend au moins un principe actif choisi parmi les principes actifs se présentant sous une forme ionique en milieu acide, et les principes actifs qui sont dégradés par un pH acide.

10 14. Comprimé constitué, au moins en partie, par une composition selon l'une des revendications 1 à 13.

15 15. Comprimé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé bicouche constitué d'une première couche de phase active et d'une seconde couche de phase non active.

16. Comprimé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un comprimé tricouche constitué d'une couche de phase active placée entre une première et une seconde couche de phase non active.

20 17. Comprimé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un comprimé tricouche constitué d'une couche de phase non active placée entre une première et une seconde couche de phase active.

25 18. Comprimé selon la revendication 14, caractérisé en qu'il est constitué d'un noyau interne de phase active et d'une couche externe de phase non active recouvrant le noyau interne.

30 19. Comprimé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de micro-granules.

35 20. Comprimé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la phase active est un double noyau constituée d'un noyau interne et d'une phase externe,

a) le noyau interne étant constitué d'une composition comprenant au moins un principe actif et, à titre d'agents désintégrants, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose fortement substituée et/ou de l'éthylcellulose dans des quantités inférieures à 15  
5 pour cent en poids de la phase active et sous une forme permettant d'obtenir une effet désintégrant tout en évitant la formation d'un réseau continu ;

b) la phase externe comprenant au moins un composé à fort effet désintégrant et une quantité efficace du ou des principes actifs  
10 compris dans le noyau interne.

21. Comprimé selon l'une des revendications 14 à 18, caractérisé en ce que la surface externe de la couche non active est recouverte d'un polymère possédant des propriétés muco-adhésives.  
15

22. Comprimé selon la revendication 19, caractérisé en ce que chacun des microgranules est recouvert d'un polymère possédant des propriétés muco-adhésives.  
20

23. Comprimé selon l'une des revendications 21 à 22, caractérisé en ce que le polymère possédant des propriétés muco-adhésives est choisi parmi:

- les celluloses et leurs dérivés;
- le carbone et ses dérivés;
- la povidone et ses dérivés;
- le polyvinylacétate (PVA) et ses dérivés.

24. Comprimé selon l'une des revendications 14 à 18 et 21, caractérisé en ce qu'il est enrobé d'une couche d'un polymère gastrorésistant.  
30

25. Comprimé selon l'une des revendications 19 et 22, caractérisé en ce que chaque microgranule est enrobé d'une couche d'un polymère gastrorésistant.  
35

26. Composé selon l'une des revendications 24 et 25, caractérisé en ce que le polymère gastro-résistant est choisi parmi l'acétephthalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (hypromellosephthalate) et un copolymère d'acide méthacrylique.

5

27. Procédé de préparation d'un comprimé selon l'une des revendications 14 à 18 , caractérisé en ce qu'au moins une couche de phase active et au moins une couche de phase non active sont mises en contact puis solidarisées entre elles par compression.

10

1/2

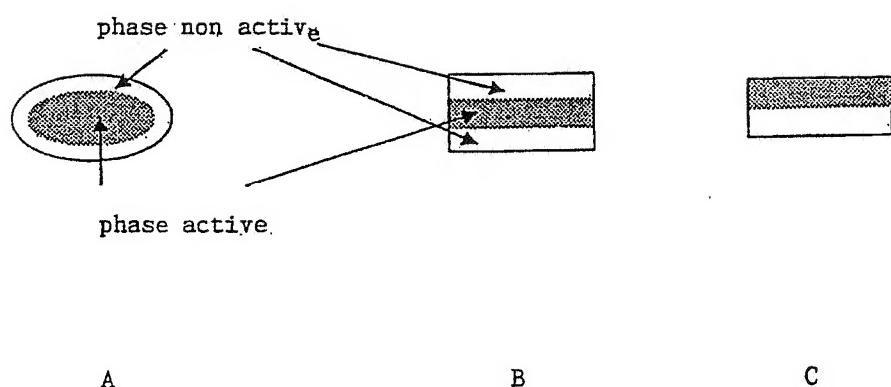


FIGURE 1

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

2 / 2

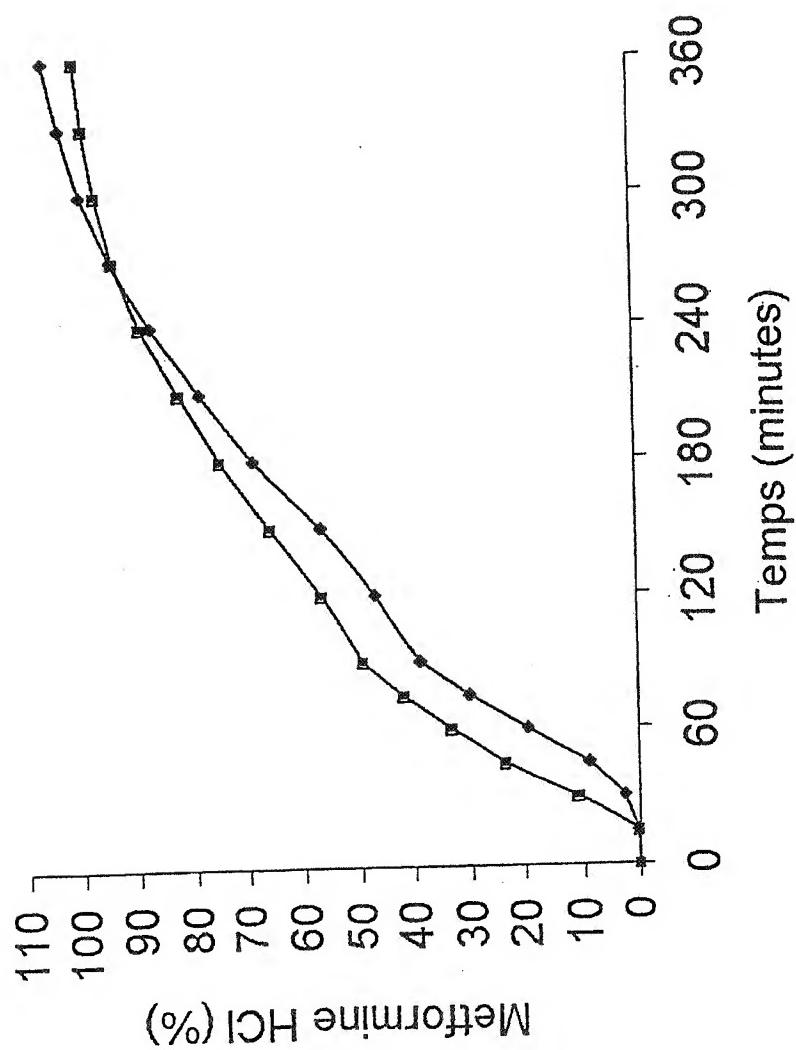


FIGURE2

FEUILLE DE REMplacement (REGLE 26)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/02223

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K9/20 A61K9/00 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 795 324 A (JAGOTEC) 17 September 1997 (1997-09-17)  claims 1,11,14 page 4, line 56 -page 5, line 5; examples 1-4 ---  EP 0 235 718 A (EISAI) 9 September 1987 (1987-09-09) claims 1,4 page 7, line 18 - line 23 page 8, line 6 - line 18 page 10, line 4 - line 9 ---  -/-/	1-3,5, 7-15,18, 20,21, 23,24, 26,27
X		1-3,6-27

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2000

Date of mailing of the international search report

18/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No.  
PCT/FR 00/02223

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 August 1995 (1995-08-30) claims 1,6 page 4, line 1 - line 12 page 4, line 43 - line 49 page 7; example 6 page 9; figure 2 ---	1-3,5, 7-15,27
A	EP 0 667 151 A (HEXAL PHARMA) 16 August 1995 (1995-08-16) claims 1,10,12,14 page 5; example 4 ---	1-27
A	US 5 783 212 A (REZA FASSIHI) 21 July 1998 (1998-07-21) the whole document ---	1-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Interr. Application No.

PCT/FR 00/02223

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 795324	A 17-09-1997	IT MI960311 A AU 719170 B AU 1477697 A CA 2197941 A JP 9316005 A NZ 314265 A US 5780057 A	19-08-1997 04-05-2000 28-08-1997 20-08-1997 09-12-1997 27-07-1997 14-07-1998
EP 235718	A 09-09-1987	JP 62195323 A AT 68969 T CA 1288697 A DE 3774148 A ES 2051698 T GR 3003031 T KR 9104578 B US 4844905 A	28-08-1987 15-11-1991 10-09-1991 05-12-1991 01-07-1994 17-02-1993 06-07-1991 04-07-1989
EP 669129	A 30-08-1995	DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A US 5651985 A	31-08-1995 29-08-1995 13-02-1996 29-07-1997
EP 667151	A 16-08-1995	DE 4403943 A AT 165239 T DE 59501945 D DK 667151 T ES 2118451 T	10-08-1995 15-05-1998 28-05-1998 25-01-1999 16-09-1998
US 5783212	A 21-07-1998	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/02223

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/20 A61K9/00 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 795 324 A (JAGOTEC) 17 septembre 1997 (1997-09-17)  revendications 1,11,14 page 4, ligne 56 -page 5, ligne 5; exemples 1-4 ---	1-3,5, 7-15,18, 20,21, 23,24, 26,27
X	EP 0 235 718 A (EISAI) 9 septembre 1987 (1987-09-09) revendications 1,4 page 7, ligne 18 - ligne 23 page 8, ligne 6 - ligne 18 page 10, ligne 4 - ligne 9 --- -/-	1-3,6-27

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### • Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/02223

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 août 1995 (1995-08-30) revendications 1,6 page 4, ligne 1 - ligne 12 page 4, ligne 43 - ligne 49 page 7; exemple 6 page 9; figure 2 ---	1-3,5, 7-15,27
A	EP 0 667 151 A (HEXAL PHARMA) 16 août 1995 (1995-08-16) revendications 1,10,12,14 page 5; exemple 4 ---	1-27
A	US 5 783 212 A (REZA FASSIHI) 21 juillet 1998 (1998-07-21) le document en entier ----	1-27

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 00/02223

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 795324	A 17-09-1997	IT MI960311 A AU 719170 B AU 1477697 A CA 2197941 A JP 9316005 A NZ 314265 A US 5780057 A	19-08-1997 04-05-2000 28-08-1997 20-08-1997 09-12-1997 27-07-1997 14-07-1998
EP 235718	A 09-09-1987	JP 62195323 A AT 68969 T CA 1288697 A DE 3774148 A ES 2051698 T GR 3003031 T KR 9104578 B US 4844905 A	28-08-1987 15-11-1991 10-09-1991 05-12-1991 01-07-1994 17-02-1993 06-07-1991 04-07-1989
EP 669129	A 30-08-1995	DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A US 5651985 A	31-08-1995 29-08-1995 13-02-1996 29-07-1997
EP 667151	A 16-08-1995	DE 4403943 A AT 165239 T DE 59501945 D DK 667151 T ES 2118451 T	10-08-1995 15-05-1998 28-05-1998 25-01-1999 16-09-1998
US 5783212	A 21-07-1998	AUCUN	